



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</p> <p>C07D 498/22, A61K 31/47, C07D 491/22, 471/14 // (C07D 498/22, 313:00, 265:00, 221:00, 209:00) (C07D 498/22, 265:00, 221:00, 221:00, 209:00) (C07D 491/22, 313:00, 221:00, 221:00, 209:00) (C07D 471/14, 221:00, 221:00, 209:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/28304</b></p> <p>(43) Date de publication internationale: 2 juillet 1998 (02.07.98)</p>					
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02217</p> <p>(22) Date de dépôt international: 5 décembre 1997 (05.12.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:</p> <table border="0"> <tr> <td>96/15775</td> <td>20 décembre 1996 (20.12.96)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>96/15945</td> <td>24 décembre 1996 (24.12.96)</td> <td>FR</td> </tr> </table> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BIGG, Dennis [FR/FR]; 8, rue Neuve, F-91190 Gif sur Yvette (FR). LAVERGNE, Olivier [FR/FR]; 6, rue des Anglais, F-91300 Massy (FR). HARNETT, Jerry [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif sur Yvette (FR). ROLLAND, Alain [FR/FR]; 10, rue des Piverts, F-91120 Palaiseau (FR). LIBERATORE, Anne-Marie [FR/FR]; 10, rue de la Croix</p>	96/15775	20 décembre 1996 (20.12.96)	FR	96/15945	24 décembre 1996 (24.12.96)	FR	<p>Picard, F-78610 Auffargis (FR). LANCO, Christophe [FR/FR]; 37, rue Ernest Renan, F-92190 Meudon (FR).</p> <p>(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Administratifs et Financiers (S.C.A.F.) - Service Brevets et Marques, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée</p> <p><i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> <p><i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont requises.</i></p>
96/15775	20 décembre 1996 (20.12.96)	FR					
96/15945	24 décembre 1996 (24.12.96)	FR					
<p>(54) Title: PRO-DRUGS AND COUNTERPARTS OF CAMPTOTHECIN, THEIR APPLICATION AS MEDICINES</p> <p>(54) Titre: FORMES PRODROGUES ET ANALOGUES DE LA CAMPTOTHECINE, LEUR APPLICATION COMME MÉDICAMENTS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns novel counterparts of camptothecin and in particular products complying with the following formulae: 8-ethyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-benzyl-2H, 10H, 12H-[1,3]oxazino[5,6-f]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolein-10,13(15H)-dione; 5-ethyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoethoxy)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolein-3,15(4H,13H)-dione; 5-ethyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxopropoxy)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolein-3,15(4H,13H)-dione. The invention also concerns their method of preparation, their application as medicines, the pharmaceutical compositions containing them and their use in producing tumoricidal, antiviral and parasiticide medicines.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne de nouveaux analogues de la camptothécine et en particulier les produits répondant aux formules suivantes: 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-benzyl-2H, 10H, 12H-[1,3]oxazino[5,6-f]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-10,13(15H)-dione; 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoéthoxy)-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione; 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxopropoxy)-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione; leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et leur utilisation pour la réalisation de médicaments antitumoraux, antiviraux ou antiparasitaires.</p>							

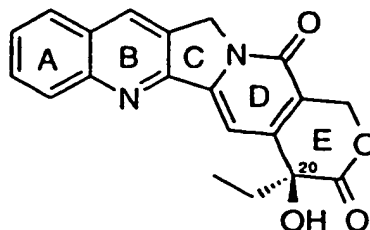
### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

# FORMES PRODROGUES ET ANALOGUES DE LA CAMPTOTHECINE, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS

- 5 La camptothécine est un composé naturel qui a été isolé pour la première fois des feuilles et de l'écorce de la plante chinoise appelée *camptotheca acuminata* (voir Wall et ses collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). La camptothécine est un composé pentacyclique constitué d'un fragment indolizino[1,2-b]quinoléine (cycles A, B, C et D) fusionné avec une  $\alpha$ -hydroxylactone à six chaînons (cycle E). Le carbone en position 20, qui porte le groupe  $\alpha$ -hydroxy, est asymétrique et confère à la molécule un pouvoir rotatoire. La forme naturelle de la camptothécine possède la configuration absolue "S" au carbone 20 et répond à la formule suivante :



- La camptothécine et ses analogues présentent une activité anti-proliférative dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, comprenant les lignées cellulaires de tumeurs humaines du colon, du poumon et du sein (Suffness, M. et collaborateurs : The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross, A., ed., Vol. 25, p. 73 (Academic Press, 1985)). On suggère que l'activité anti-proliférative de la camptothécine est en relation avec son activité inhibitrice de la topoisomérase I de l'ADN.
- 20 Par ailleurs, la camptothécine et certains de ses analogues ne sont pas hydrosolubles, ce qui rend difficile leur administration par voie parentérale. Il a été préparé des dérivés hydrosolubles de la camptothécine où les cycles A et B portent des substituants salifiables (cf., par exemple, US 4,981,968, US 5,049,668, EP 540,099). Mais ces produits ont révélé une activité antitumorale amoindrie par rapport à celle des dérivés non-hydrosolubles. Il a également été préparé d'autres dérivés hydrosolubles de la camptothécines où le groupe hydroxyle de la position 20 est estérifié par un acide portant un radical salifiable, tel que par exemple la glycine (cf. les brevets US No. 4,943,579 et PCT No. WO 96/02546). Ces dérivés sont désignés par l'homme de l'art par le nom de "formes prodrogues" car ils ne sont pas biologiquement actifs en tant que tel, mais

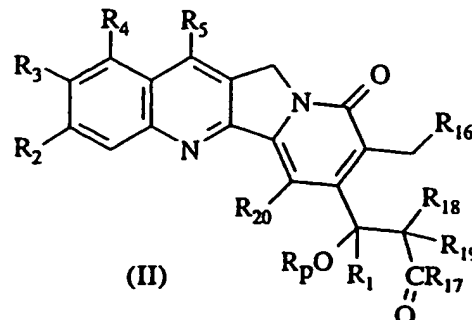
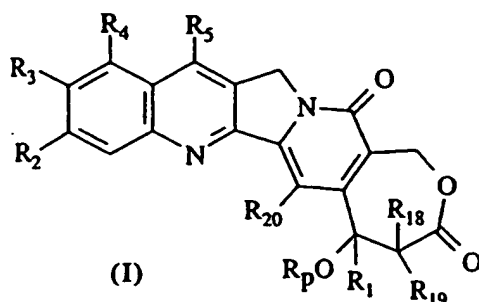
seulement après une première étape de métabolisation une fois administré au patient. Les formes prodrogues des analogues  $\alpha$ -hydroxylactoniques de la camptothécine ont montré une bonne efficacité anti-tumorale chez l'animal et en clinique, mais accompagnée d'effets secondaires néfastes tels que l'apparition de diarrhées graves qui peuvent mettre en danger la vie du patient. Il est donc nécessaire de développer des analogues hydrosolubles de la camptothécine qui soient plus efficaces et mieux tolérés.

Par ailleurs, il a été indiqué que l' $\alpha$ -hydroxylactone était une exigence absolue à la fois pour l'activité *in vivo* et *in vitro* des camptothécines (Camptothecins : New Anticancer Agents, Putmesil, M., et ses collaborateurs, ed., p. 27 (CRC Press, 1995) ; Wall, M. et ses collaborateurs, Cancer Res. 55:753 (1995); Hertzberg et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 32:715 (1982) et Crow et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). Cependant, la demanderesse a découvert que les  $\beta$ -hydroxylactones à 7 chaînons ont une activité biologique comparable ou supérieure à celle des  $\alpha$ -hydroxylactones (demande PCT non publiée No. FR 96/00980). La présente invention concerne de nouveaux dérivés de cette classe d'analogues de la camptothécine, dans lesquels une  $\beta$ -hydroxylactone à sept chaînons remplace l' $\alpha$ -hydroxylactone naturelle de la camptothécine. On entend par  $\beta$ -hydroxylactone une lactone qui comporte un atome de carbone supplémentaire entre le carbone du carboxyle et le carbone- $\alpha$  portant l'hydroxyle dans  $\alpha$ -hydroxylactone.

Deux solutions ont été choisies afin d'augmenter l'hydrosolubilité des analogues de la camptothécine : la première consiste à greffer une oxazine sur le cycle A de la molécule, et la seconde à concevoir des formes prodrogues en acétylant la fonction hydroxy de la  $\beta$ -hydroxylactone.

Plus précisément, parmi cette nouvelle classe d'analogues de la camptothécine, les composés selon la présente invention sont soit des analogues modifiés par fixation d'un cycle oxazine sur les carbones 10 et 11, soit des formes prodrogues dans lesquels une  $\beta$ -hydroxylactone remplace l' $\alpha$ -hydroxylactone naturelle de la camptothécine. Les composés de la présente invention sont donc des  $\beta$ -hydroxylactones analogues de la camptothécine sur lesquelles on a greffé un cycle oxazine ou des prodrogues hydrosolubles et présentent une activité biologique puissante qui est inattendue au regard de l'état de l'art antérieur.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule (I) ou (II) :



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

- 5  $R_1$  représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyle inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur,
- 10  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur,  $(CH_2)_mNR_6R_7$ ,  $(CH_2)_mOR_6$ ,  $(CH_2)_mSR_6$ ,  $(CH_2)_mCO_2R_6$ ,  $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$ ,  $(CH_2)_mC(O)R_8$ ,  $(CH_2)_mOC(O)R_8$ ,  $O(CH_2)_mNR_6R_7$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ ,  $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$ , ou  $(CH_2)_n[N=X]$ ,  $OC(O)[N=X]$ ,  $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$  (dans lequel  $[N=X]$ , dans cette invention,
- 15 représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons avec l'atome d'azote N, qui est un membre du groupe hétérocyclique, et X représente les membres restants, nécessaires pour compléter le groupe hétérocyclique, sélectionnés parmi le groupe constitué de O, S,  $CH_2$ , CH, N,  $NR_9$  et  $COR_{10}$ ), aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, substitué une à quatre fois sur le groupe aryle ou l'hétérocycle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou bien  $R_2$  et  $R_3$  ou  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH,  $CH_2$ , O, S, N ou  $NR_9$ ;
- 20  $R_5$  représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle
- 25
- 30

- 5 inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro,  $(CH_2)_m C(O)R_8$ ,  $(CH_2)_m NR_6 C(O)R_8$ ,  $(CH_2)_m NR_6 R_7$ ,  $(CH_2)_m N(CH_3)(CH_2)_n NR_6 R_7$ ,  $(CH_2)_m OC(O)R_8$ ,  $(CH_2)_m OC(O)NR_6 R_7$ ,  $(CH_2)_m S(O)_q R_{11}$ ,  $(CH_2)_m P(O)R_{12}R_{13}$ ,  $(CH_2)_2 P(S)R_{12}R_{13}$ , ou  $(CH_2)_n [N=X]$ ,  $OC(O)[N=X]$ ,  $(CH_2)_m OC(O)[N=X]$ , aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire une à quatre fois sur le groupe aryle ou hétéroaryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 10  $R_6$  et  $R_7$  représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 15  $R_8$  représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 20  $R_9$  représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 25  $R_{10}$  représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryle, ou aryle substitué (c'est-à-dire, présentant un à quatre substituants sur le groupe aryle) par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 30
- 35

- R<sub>11</sub>** représente un alkyle inférieur, aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>14</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>14</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>[N=X];
- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>** représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur, aryloxy ou amino;
- 5 **R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>** représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle;
- R<sub>16</sub>** représente H ou OR<sub>21</sub>;
- R<sub>17</sub>** représente OR<sub>6</sub> ou NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;
- R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub>** représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy;
- 10 **R<sub>20</sub>** représente H ou halo;
- R<sub>21</sub>** représente H, un alkyle inférieur, CHO ou C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>;
- R<sub>p</sub>** représente H ou un groupe facilement clivable choisi de préférence parmi les groupes répondant à la formule -C(O)-A-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, dans lequel A représente un radical alkylène linéaire ou ramifié et éventuellement
- 15 substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxy libre, estérifié ou salifié, halogène, carboxy libre, estérifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, tandis que R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un
- 20 alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 25 **m** est un nombre entier compris entre 0 et 6;
- n** est 1 ou 2; et
- q** représente un nombre entier de 0 à 2; et [N=X] représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour
- 30 compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe constitué de O, S, CH<sub>2</sub>, CH, N, NR<sub>9</sub> et COR<sub>10</sub> ;
- étant entendu que lorsque R<sub>p</sub> est un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
- 35 Tel qu'il est utilisé ici, le terme inférieur en référence aux groupes alkyle, alkylthio et alkoxy désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés, linéaires, ou ramifiés, comportant de 1 à 6 carbones, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,

- butyle, t-butyle, méthylthio, éthylthio, méthoxy et éthoxy. En référence aux groupes alkényle ou alkynyle, le terme inférieur désigne des groupes comportant 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, comme par exemple les groupes vinyle, allyl, isopropényle, pentényle, hexanyle, propényle éthyne, propynyle et
- 5 butynyle. Le terme cycloalkyle désigne un cycle de 3 à 7 carbones, comme par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Le terme aryl désigne un composé hydrocarboné mono-, di ou tricyclique avec au moins un cycle aromatique, chaque cycle contenant au maximum 7 chaînons, comme par exemple phényle, naphthyle, anthracyle, biphényle ou indényle. Le terme halo signifie chloro,
- 10 bromo, iodo ou fluoro. Les radicaux correspondant aux expressions halo alkyle inférieur, cyano alkyle inférieur, nitro alkyle inférieur, amido alkyle inférieur, hydrazino alkyle inférieur, azido alkyle inférieur, aryle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, et alkyle inférieur sulphonyle alkyle inférieur sont substitués, respectivement, par un à trois groupes halo, cyano, nitro,
- 15 amido, hydrazino, azido, aryle, hydroxy, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur ou sulphonyle inférieur. Le radical alkyle inférieur amino peut contenir un ou deux groupes alkyle inférieur, et représenter par exemple  $\text{NHCH}_3$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ou  $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ . Le terme hydroxy libre, estérifié, étherifié ou salifié fait référence aux groupes OH,  $\text{OCOR}_{26}$ ,  $\text{OR}_{27}$  et au sel de l'alcoolate.
- 20 Les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire sous les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes
- 25 énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

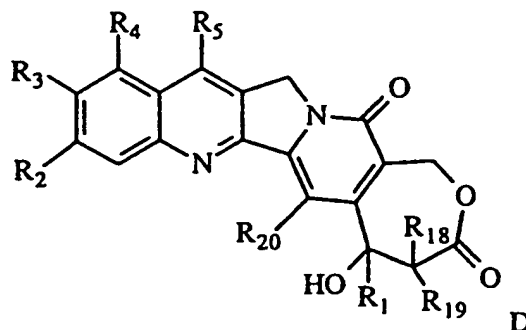
Pour ce qui concerne les formes prodrogue de l'invention (celles pour lesquelles  $R_p$  n'est pas un atome d'hydrogène), on préfère les produits de formule générale I.

- Des exemples de camptothécines substituées, utilisées comme produits de départ, peuvent être trouvés dans les brevets américains Nos. 4 473 692, 4 604 463,
- 30 4 894 956, 5 162 532, 5 395 939, 5 315 007, 5 264 579, 5 258 516, 5 254 690, 5 212 317 et 5 341 745, les demandes de brevet PCT Nos. US91/08028, US94/06451, US90/05172, US92/04611, US93/10987, US91/09598, EP94/03058 et EP95/00393 et les demandes de brevets européens Nos. 325 247, 495 432, 321 122 et 540 099.

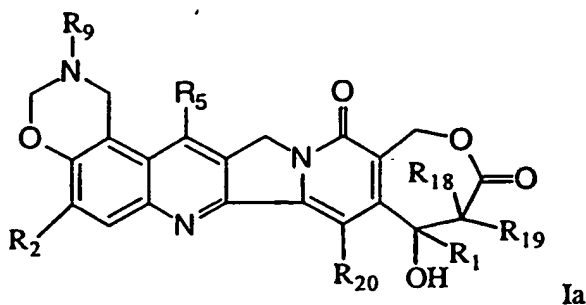


Pour les composés comportant un cycle oxazine :

- l'on traite avec une amine primaire, dans les conditions de Mannich, un composé  $\beta$ -hydroxylactonique de formule générale D



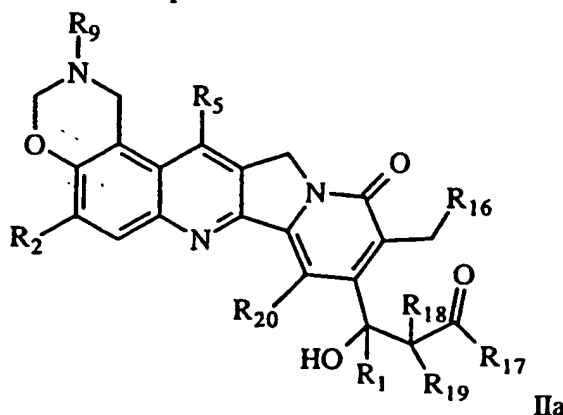
- 5 dans laquelle R<sub>3</sub> est un radical hydroxyle, R<sub>4</sub> est H, et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ont la signification indiquée ci-dessus pour obtenir un composé  $\beta$ -hydroxylactonique de formule générale Ia



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ont la signification indiquée ci-dessus.

- 10 Ce procédé consiste à chauffer à une température de 30° C à 80° C durant un temps allant de 0,5 à 5 heures le produit de départ en présence d'une amine primaire telle que la benzylamine, de formaldéhyde dans un solvant acide tel que l'acide acétique ou l'acide propionique. On peut alternativement chauffer à une température de 30° C à 80° C durant un temps allant de 0,5 à 5 heures une suspension du produit de départ dans l'acide
- 15 acétique par une hexahydrotriazine tri-*N*-substituée telle que la hexahydro-1,3,5-triméthyl triazine, la 1,3,5-triéthylhexahydro triazine ou la 1,3,5-tribenzyl hexahydrotriazine.

- l'on ouvre éventuellement en milieu basique la lactone de formule générale Ia pour donner après neutralisation le composé de formule IIa



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus;  $R_{16}$  représente  $OR_{21}$  dans lequel  $R_{21}$  représente H ou un alkyl inférieur; et  $R_{17}$  représente  $OR_6$  ou  $NHR_6$  et  $R_6$  représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryle ou aryle alkyle inférieur.

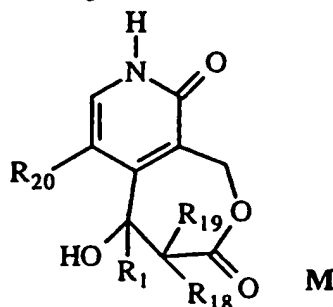
- l'on acyle éventuellement ledit composé de formule générale D ou Ia, de préférence avec un dérivé du radical  $C(O)-A-N-R_{22}R_{23}$  comme défini ci-dessus, pour donner le composé  $\beta$ -hydroxylactonique de la formule générale Ib, c'est-à-dire I avec  $R_p$  différent de H (forme prodrogue de l'invention).

- de la même façon que l'on a ouvert la lactone Ia, on peut ouvrir la lactone Ib pour donner l'hydroxyacide IIb.

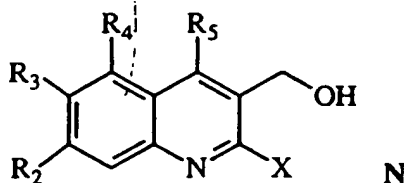
Dans le procédé ci-dessus, les groupes  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Si au moins l'un des groupements  $R_{22}$  ou  $R_{23}$  est H, ou contient au moins une fonction chimiquement incompatible avec le procédé d'acylation telle que, par exemple, une amine primaire ou secondaire, il est alors nécessaire d'avoir recours à un groupe protecteur résistant aux conditions d'acylation. Un groupe protecteur communément employé pour les amines est le *tert*-butyloxycarbonyl (BOC). La réaction d'acylation est alors effectuée tel que décrit ci-dessus, puis le groupe protecteur est clivé, par exemple par un traitement à l'acide trifluoroacétique dans le cas du BOC, pour donner le composé de formule générale (I) ou (II). L'usage des groupes protecteurs est connu de l'homme de l'art (pour d'autres exemples, on peut se référer à Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981).

**Les composés de formule D sont préparés comme suit :**

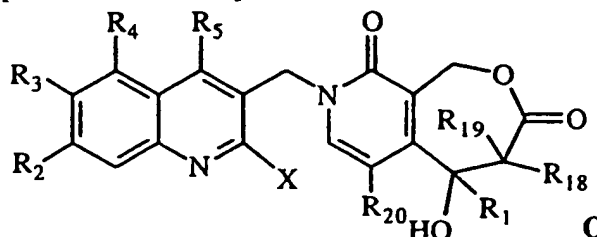
- l'on couple un composé de formule générale M



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et R<sub>20</sub> représente  
5 l'hydrogène ou un atome d'halogène, avec un 2-halo-3-quinoléine-méthanol de formule  
générale N



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour donner le composé de formule O



10 dans laquelle  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{18}, R_{19}, R_{20}$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus ;

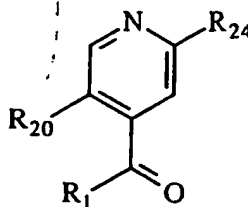
- puis l'on cyclise le composé de formule générale O pour obtenir le composé de formule générale D telle que définie ci-dessus.

15 Dans le procédé ci-dessus, les groupes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être protégés si  
nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., Protective Groups in  
Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). La formation du composé O à  
partir des composés de formule générale M et N s'effectue par un traitement connu de  
l'homme de l'art sous le nom de réaction de Mitsunobu (se référer à Mitsunobu, O. et  
20 coll. *Synthesis*, p.1 (1981)). Il s'agit de déplacer la fonction hydroxyle du composé N  
par un nucléophile tel que le composé M, ou un dérivé déprotoné de ce dernier, par un  
traitement avec une phosphine, par exemple la triphénylphosphine, et un dérivé

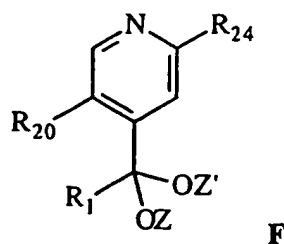
- azodicarboxylate, par exemple l'azodicarboxylate de diéthyle, dans un solvant aprotique tel que, par exemple, le tétrahydrofurane ou le *N,N*-diméthylformamide. La cyclisation du composé O s'effectue de préférence en présence d'un catalyseur palladié (par exemple le diacétate de palladium) dans des conditions basiques (fournies par exemple par un
- 5 acétate alcalin éventuellement combiné à un agent de transfert de phase tel que par exemple le bromure de tétrabutylammonium), dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide, à une température comprise entre 50° C et 120° C (R. Grigg et coll., *Tetrahedron* 46, page 4003 (1990)).

- Les composés de formule générale M peuvent être préparés selon un procédé caractérisé
- 10 en ce que

- l'on protège le carbonyle d'une pyridine de formule générale



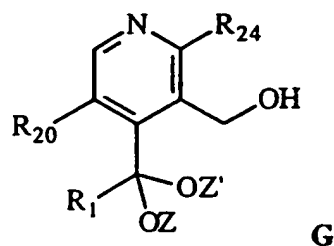
- dans laquelle  $R_1$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{24}$  représente un atome d'halogène ou un alkoxy inférieur, par une fonction acétal, pour donner le composé de
- 15 formule générale F



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$  et  $R_{24}$  ont la signification indiquée ci-dessus et les groupes Z et Z' représentent, indépendamment, un alkyl inférieur ou forment ensemble une chaîne hydrocarbonée saturée de 2 à 4 carbones;

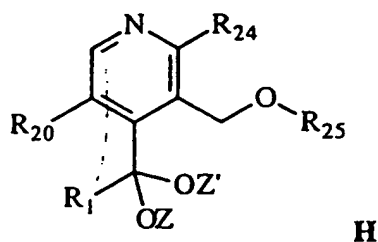
- 20 - l'on introduit dans le composé de formule générale F une fonction hydroxyméthyle pour obtenir un composé de formule générale G

- 11 -



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{24}$ ,  $Z$  et  $Z'$  ont la signification indiquée ci-dessus,

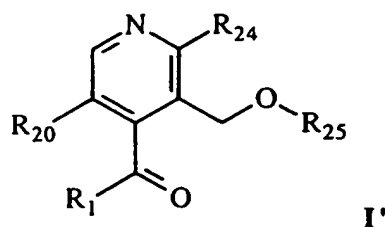
- puis l'on protège la fonction alcoolique du composé de formule générale G pour donner un composé de formule générale H



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{24}$ ,  $Z$  et  $Z'$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{25}$  représente un groupe protecteur de la fonction alcool,

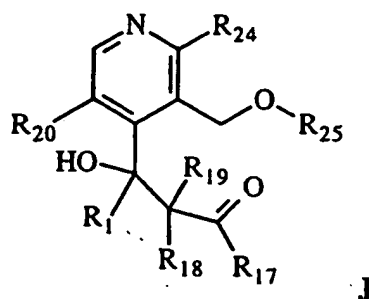
- l'on déprotège l'acétal du composé de formule générale H pour donner le composé de formule générale I'



10

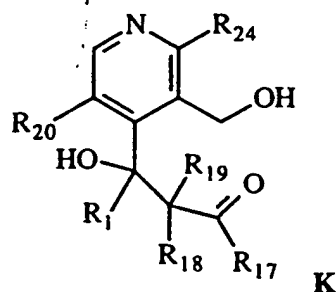
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{24}$  et  $R_{25}$  ont la signification indiquée ci-dessus,

- l'on traite par un agent alkylant fonctionnalisé le composé de formule I' pour donner un  $\beta$ -hydroxyester de formule générale J



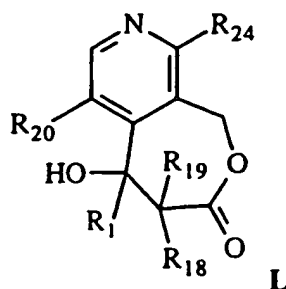
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{24}$  et  $R_{25}$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{17}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  sont tels que définis dans la formule générale II

- l'on clive le groupe protecteur  $R_{25}$  du composé de formule générale J, pour donner un  
5 composé de formule générale K,



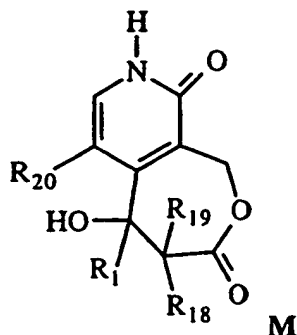
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  et  $R_{24}$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{17}$  représente  $OR_6$  ou  $NHR_6$  et  $R_6$  représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl  
10 ou aryle alkyle inférieur,

- l'on cyclise le composé de formule générale K en composé de formule générale L



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  et  $R_{24}$  ont la signification indiquée ci-dessus, et enfin

- l'on transforme le radical  $R_{24}$  du composé L en carbonyle, pour obtenir le composé de  
15 formule générale M



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus.

La fonction carbonyle d'une 4-acyl-2-halopyridine (obtenue par exemple selon Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983)) est protégée de préférence par une

5 fonction acétal, de préférence acétal cyclique, selon des conditions classiques connues de l'homme de l'art (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). L'intermédiaire ainsi obtenu est traité par un alcoolate de sodium ou de potassium dans un solvant aprotique (par exemple l'acétonitrile), ou dans

10 l'alcool dont est dérivé l'alcoolate, à une température comprise entre 0° C et 100° C pour donner le composé de formule générale F. Ce dernier peut être lithié en position 3 par traitement par un aryl- ou alkyl-lithium (par exemple mésityl-lithium) dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -100° C et 0° C. A

l'intermédiaire lithié ainsi obtenu, on ajoute un électrophile formylant tel que le *N,N*-diméthylformamide, et l'aldéhyde ainsi obtenu, après hydrolyse, est traité par un

15 agent réducteur tel que le borohydrure de sodium pour donner le composé de formule générale G. La protection de la fonction alcool du composé G s'effectue selon des conditions classiques connues de l'homme de l'art, pour obtenir un composé de formule générale H. Des exemples de groupes protecteurs de la fonction alcool comprennent ceux qui forment les éthers [c'est-à-dire, méthyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyranyl,

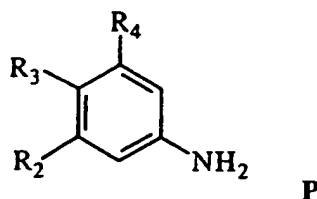
20 2-méthoxyéthoxy méthyle, benzyloxyméthyle, *t*-butyl, et benzyl (substitué ou non)], et les esters (c'est-à-dire formate, acétate et isobutyrate). Pour d'autres exemples de groupes protecteurs d'hydroxyl primaires, on peut se référer à Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 10-86 (John Wiley & Sons, 1981). La déprotection du composé de

formule générale H pour donner le composé de formule générale I s'effectue dans des

25 conditions sélectives maintenant l'intégrité du radical  $R_{25}$ , par exemple, par traitement dans des conditions acides (par exemple par l'acide trifluoroacétique). Les conditions sélectives de protection et de déprotection des groupes fonctionnels sont connues de l'homme de l'art (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Le traitement du composé I par un agent alkylant

30 fonctionnalisé pour donner un  $\beta$ -hydroxyester de formule générale J, peut être réalisée à

- l'aide d'un énolate de lithium ou d'un dérivé zincique d'un ester carboxylique dans un solvant aprotique anhydre, par exemple le tétrahydrofurane. Le groupe protecteur R<sub>25</sub> du composé de formule générale J, est clivé pour donner un composé de formule générale K, dans des conditions de déprotection connues de l'homme de l'art. Par exemple,
- 5 lorsque R<sub>25</sub> est un groupe benzyle, on peut soumettre une solution alcoolique du composé de formule générale J additionnée d'un catalyseur palladié à une atmosphère d'hydrogène sous une pression de 0,5 à 10 Bar. La cyclisation du composé de formule générale K ainsi obtenu peut être effectuée dans des conditions acides (par exemple par traitement par l'acide trifluoroacétique, ou le gaz chlorhydrique dissout dans un solvant
- 10 anhydre tel que le dichlorométhane ou le dioxane) pour donner un cycle  $\beta$ -hydroxylactonique à sept chaîons tel que dans le composé de formule générale L. Les composés de formule générale L peuvent être transformés en pyridones de formule générale M, par exemple, par un traitement à l'acide chlorhydrique à chaud, ou par un traitement à l'iodure de triméthylsilyle.
- 15 Les 2-halo-3-quinoléine-méthanols de formule générale N peuvent être obtenus à partir d'acétanilides de formule générale P



- dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la signification indiquée dans les formules générales des composés I et II. Dans les procédés ci-dessous, les groupes R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être
- 20 protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)).

- Les composés de formule N peuvent donc être obtenus selon le procédé suivant : les dites anilines de formule P sont N-acétylées par traitement avec un agent acétylant tel que par exemple l'anhydride acétique. Les acétanilides ainsi obtenus sont traités à une température
- 25 comprise entre 50° C et 100° C, de préférence 75° C, par un réactif connu de l'homme de l'art sous le nom de réactif de Vilsmeier (obtenu par l'action de l'oxychlorure de phosphoryle sur la N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0° C et 10° C) pour donner le 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhyde correspondant (se référer, par exemple à Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.1520 (1981); Meth-
- 30 Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.2509 (1981); et Nakasimhan et coll. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p.4431 (1990)). Le chlore en position 2 des 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhydes peut être substitué par de l'iode ou du brome en chauffant le



produit dans un solvant inerte tel que l'acétonitrile en présence d'un sel d'iode ou de brome (par exemple l'iodure de sodium ou le bromure de tétrabutylammonium). Une trace d'acide tel que l'acide chlorhydrique concentré peut être nécessaire pour catalyser cette transformation. Les 2-halo-3-quinoléinecarbaldéhydes sont facilement réduits en 2-halo-3-quinoléineméthanols correspondants de formule générale N, dans des conditions  
5 classiques connues de l'homme de l'art telles que le traitement dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0° C et 40° C.

Les composés de formule N peuvent également être obtenus selon le procédé suivant : les  
10 anilines de formule générale P telles que définies ci-dessus sont acylées par réaction avec un nitrile (tel que le chloroacétonitrile ou le propionitrile) en présence de trichlorure de bore et d'un autre acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium, le tétrachlorure de titane ou le chlorure de diéthylaluminium dans un solvant aprotique ou un mélange de solvant aprotique, suivie d'une hydrolyse (cf. Sugawara, T, et coll. *J. Am. Chem. Soc.*  
15 *100*, p. 4842 (1978)). L'intermédiaire ainsi obtenu est ensuite traité par le chlorure d'éthylmalonyl dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile en présence d'une base telle que la triéthylamine, puis traité par un alcoolate alcalin, par exemple le méthylate de sodium dans le méthanol, pour donner un 2-hydroxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle substitué en position 4. Ce dernier est transformé en 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate  
20 d'éthyle par un traitement avec de l'oxychlorure de phosphoryle. Lorsque la position 4 de la quinoléine porte un groupe chlorométhyle, on peut effectuer une substitution nucléophile par traitement avec une amine secondaire telle que par exemple la diméthylamine, la N-méthylpipérazine, la morpholine ou la pipéridine. Le 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle est ensuite réduit par l'hydrure de diisobutylaluminium  
25 dans un solvant aprotique que le dichlorométhane pour donner le 2-chloro-3-quinoléineméthanol de formule générale N. Des analogues des composés intermédiaires (N) ont été décrits dans la littérature et en particulier dans la demande PCT 95/05427.

Certains composés de l'invention peuvent être préparés sous la forme de sels  
30 pharmaceutiquement acceptables selon les méthodes usuelles. Des sels acceptables comprennent, à titre d'exemple et de façon non limitative, des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, salicylate, oxalate et  
35 stéarate. Entrent également dans le champ d'application de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de

sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que les composés de la présente invention ont une activité inhibitrice de la topoisomérase I et/ou II et une activité anti-tumorale. L'état de la technique suggère que les composés de l'invention présentent une activité anti-parasitique et/ou anti-virale. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques.

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

Les composés peuvent inhiber la topoisomérase, par exemple de type I et/ou II, chez un patient, par exemple un mammifère tel que l'homme, par administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou (II).

Les composés de l'invention possèdent également une activité anti-tumorale. Ils peuvent être utilisés pour le traitement des tumeurs, par exemple des tumeurs exprimant une topoisomérase, chez un patient par administration à ce dernier d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou (II). Des exemples de tumeurs ou de cancers comprennent les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endometrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres.

Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des infections parasitiques par l'inhibition des hémoflagellates (par exemple dans la trypanosomie ou les infections leishmania) ou par inhibition de la plasmodie (comme par exemple dans la malaria), mais aussi le traitement des infections ou maladies virales.

Ces propriétés rendent les produits de formule (I) ou (II) aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) ou (II) telles que définies ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ou (II), ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable suivant le mode d'administration choisie (par exemple orale, intraveineuse, intrapéritonéales, intramusculaires, trans-dermique ou sous-cutanée). La composition pharmaceutique (par exemple thérapeutique) peut être sous forme solide, liquide, de liposomes ou de micelles lipidiques.

La composition pharmaceutique peut être sous forme solide comme, par exemple, les poudres, pilules, granules, comprimés, liposomes, gélules ou suppositoires. La pilule, le comprimé ou la gélule peuvent être revêtus d'une substance capable de protéger la composition de l'action de l'acide gastrique ou des enzymes dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à cette composition de passer non digérée dans l'intestin grêle de ce dernier. Le composé peut aussi être administré localement, par exemple à l'emplacement même de la tumeur. Le composé peut aussi être administré selon le processus de la libération prolongée (par exemple une composition à libération prolongée ou une pompe d'infusion). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le carbonate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent donc également se présenter sous forme liquide comme, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou une formulation à libération prolongée. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols tel que le polyéthylène glycol, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) ou (II) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à inhiber la topoisomérase, et plus particulièrement la topoisomérase de type I ou de type II, de médicaments destinés à traiter les tumeurs, de médicaments destinés à traiter les infections parasitiques, ainsi que de médicaments destinés à traiter des infections ou maladies virales.

La dose d'un composé selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnés  
5 ici sont incorporés par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

### **PARTIE EXPÉRIMENTALE :**

**Préparation 1 :** 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxépino [3',4':6,7]-  
10 indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

**1.a.** 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrano [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]  
quinoléine-14 (4*H*,12*H*)-one

On ajoute par portions du borohydrure de sodium (14 g, 370 mmol) à une suspension de (5*S*)-(+)-camptothécine (14 g, 40 mmol, que l'on peut obtenir de différentes sources  
15 commerciales telles que Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)), dans le méthanol (750 ml) et on chauffe doucement le mélange résultant jusqu'à 55° C afin d'obtenir une solution limpide que l'on agite ensuite pendant 16 heures à la température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans l'eau (250 ml), neutralisé par addition d'acide acétique (21 ml) et laissé au repos 2 heures à  
20 4° C. La suspension résultante est filtrée et lavée successivement avec de l'eau froide, de l'acétone et du diéthyl éther, ce qui permet d'obtenir après séchage sous pression réduite le composé recherché sous forme d'un solide blanc, p.f. 280° C.

**1.b.** 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-  
9 (11*H*)-one

On ajoute goutte à goutte une solution de métaperiodate de sodium (14 g, 65 mmol)  
25 dans l'eau (140 ml) à une suspension de 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrano [3', 4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-14 (4*H*,12*H*)-one (13,4 g, 38 mmol) dans de l'acide acétique glacial (720 ml) et on agite la solution résultante pendant une heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un mélange glace/eau  
30 (650 ml) et la suspension résultante est agitée pendant une demi-heure puis filtrée et lavée successivement avec de l'eau, de l'alcool isopropylique et du étherdiéthylique, ce qui permet d'obtenir, après séchage sous pression réduite, le composé recherché (11,5 g) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. > 200° C (d).

**1.c.  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle**

Une suspension de zinc (6,5 g, 100 mmol) agitée avec un agitateur magnétique dans du diéthyléther anhydre (50 ml) sous argon, est activée, par addition goutte à goutte de  
5 chlorotriméthylsilane (0,75 ml, 5,7 mmol). On agite encore 15 minutes à température ambiante puis on chauffe à reflux. Le bain de chauffage est ensuite enlevé et du bromoacétate de *tert*-butyle (15 ml, 100 mmol) est ajouté goutte à goutte à une vitesse assurant le maintien au reflux. Le chauffage externe est remis et poursuivi pendant encore une heure. La solution étherée résultante du réactif de Reformatsky est laissée à refroidir  
10 jusqu'à la température ambiante puis transférée au moyen d'une canule dans une suspension de 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (1,6 g, 4,7 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (40 ml) sous argon. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant une heure, puis laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, et la réaction est arrêtée par ajout de chlorure d'ammonium saturé  
15 (100 ml) et on extrait avec du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques combinés sont séchés sur sulfate de sodium, évaporés, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (1-2 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), ce qui permet d'obtenir 0,64 g du composé recherché (31 %) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 146-149° C.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0,93 (t, 3H) ; 1,37 (s, 9H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,97 (dd, 2H) ; 3,5 (se, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 5,24 (s, 2H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,59 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H).  
RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 8,18 ; 27,90 ; 34,59 ; 45,34 ; 49,91 ; 58,55 ; 77,39 ; 82,42 ; 100,52 ; 127,67 ; 127,97 ; 128,10 ; 128,64 ; 129,44 ; 129,79 ; 130,42 ; 130,99 ;  
25 142,86 ; 148,69 ; 152,75 ; 155,16 ; 162,38 ; 172,24.  
IR (KBr) : 764 ; 1016 ; 1157 ; 1580 ; 1651 ; 1726.

**1.d. 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxépino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione**

Du  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-  
30 7-yl) propionate de *tert*-butyle (1,45 g, 3,32 mmol) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (25 ml) et traité avec une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans le dichlorométhane (100 ml). Le mélange résultant est maintenu à -20° C pendant 16 heures. Le précipité est filtré, lavé avec du méthanol et séché sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir 662 mg (55 %) du composé recherché sous  
35 forme d'un solide jaune, p.f. > 300° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,90 (t, 3H) ; 1,20 (q, 2H) ; 3,27 (dd, 2H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,49 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,73 (t, 1H) ; 7,90 (t, 1H) ; 8,16 (t, 2H) ; 8,71 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,45 ; 36,48 ; 42,54 ; 50,68 ; 61,44 ; 73,34 ; 99,78 ; 122,71 ;  
5 127,83 ; 128,15 ; 128,75 ; 129,08 ; 130,07 ; 130,61 ; 131,81 ; 144,66 ; 148,04 ; 152,80 ; 155,91 ; 159,26 ; 172,08.

IR (KBr) : 761 ; 1127 ; 1204 ; 1285 ; 1580 ; 1653 ; 1757.

**Préparation 2 : résolution de la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxépino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione**

On porte à ébullition un mélange d'acide  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy-(8-hydroxyméthylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9-(11*H*)-one-7-yl)-propionique (19,5 g, 51 mmol) et de L-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine (12,12 g, 100 mmol) dans de l'éthanol absolu (1 l), on filtre à chaud et on laisse reposer 68 h. On filtre le précipité et on lave à l'éthanol et à  
15 l'éther pour donner 9,8 g d'un solide blanc. Une analyse par chromatographie liquide à haute pression sur phase stationnaire chirale ("HPLC chirale" sur colonne Chiral-AGP (Chromtech, Stockholm, Suède) 100 x 4 mm, éluant acétonitrile 2 % dans tampon phosphate 10 mM à pH 6,9, pics éluant à 4,5 et 7,5 min) révèle deux pics intégrant respectivement pour 24 % et 76 % de la surface totale des deux pics. On reprend le  
20 solide dans de l'éthanol à 93 % (350 ml) au reflux, puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 4,8 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 9 % et 91 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (48 ml) au reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à  
25 l'éther pour donner 2,7 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 3 % et 97 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (22 ml) au reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 1,6 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 1 % et 99 % de la surface totale des  
30 deux pics par HPLC chirale. On traite le sel résultant, diastéréoisomériquement enrichi, repris dans de l'eau distillée (20 ml), par de l'acide acétique (0,35 ml, 6,4 mmol) pendant 15 min. On filtre le précipité obtenu, on lave à l'eau, à l'acétone et à l'éther puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 1,1 g d'un solide blanc. On reprend ce dernier dans de l'éthanol absolu (55 ml) additionné d'acide chlorhydrique concentré (11,5 N,  
35 1 l ml) pour obtenir une solution jaune qui est maintenue sous agitation à température ambiante 68 h. On filtre le précipité ainsi obtenu et on lave à l'eau, à l'éthanol et à l'éther,

puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 770 mg de 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxépino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione énantiomériquement enrichie. Une analyse par HPLC chirale (colonne Chiral-AGP, éluée par un gradient de 2 à 5 % d'acétonitrile dans tampon phosphate 10 mM à pH 6,9, pics  
5 éluant à 15 et 20 min) révèle un excès énantiomérique de 98 %. On reprend la procédure décrite ci-dessus en remplaçant la L-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine par la D-(+)- $\alpha$ -méthylbenzylamine. On obtient ainsi l'autre énantiomère du 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxépino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione.

**Préparation 3 : 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxépino  
10 [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15  
(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est préparé d'une manière analogue à la préparation 1, excepté que dans l'étape 1.a., la 7-éthyl camptothécine (Sawada et ses collaborateurs, Chem. Pharm. Bull. 39:2574 (1991)) est utilisée à la place de la camptothécine. On obtient le composé  
15 recherché sous la forme d'un solide jaune vif, p.f. > 270° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,92 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 1,93 (q, 2H) ; 3,08 (d, 2H) ; 3,25 (q, 2H) ; 3,51 (d, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 5,52 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,76 (t, 1H) ; 7,89 (t, 1H) ; 8,18 (d, 1H) ; 8,32 (d, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,46 ; 14,15 ; 22,42 ; 36,50 ; 42,54 ; 49,95 ; 61,45 ; 73,35 ;  
20 99,68 ; 122,61 ; 124,27 ; 126,76 ; 127,70 ; 128,27 ; 129,92 ; 130,18 ; 145,17 ; 145,82 ; 148,57 ; 152,15 ; 155,89 ; 159,26 ; 172,08.

**Préparation 4 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-  
oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-  
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

**25 4.a. 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane**

On distille de l'eau de manière azeotropique (une nuit entière) avec un appareil Dean Stark à partir d'un mélange de 2-chloro-4-propionylpyridine (10 g, 59 mmol) obtenue comme dans Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983), d'éthylène glycol (20 ml) et d'acide *p*-toluènesulfonique (250 mg) dans le toluène (150 ml). Le solvant  
30 est ensuite éliminé sous pression réduite, l'acide est neutralisé avec du bicarbonate de sodium aqueux saturé (100 ml) et le produit est extrait à l'éther. Les extraits éthers combinés sont lavés avec de la saumure, séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne 13,3 g (96 %) de produit brut protégé par le groupe carbonyle qui est porté au reflux avec 3 équivalents de méthoxyde de sodium dans l'acétonitrile jusqu'à la fin de la

réaction (contrôle par chromatographie sur couche mince : SiO<sub>2</sub>, oxyde de *tert*-butyle méthyle / hexane (TBMO/HX) 50/50). La solution d'acétonitrile est ensuite filtrée et évaporée. Le résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché sur sulfate de sodium et évaporé, ce qui donne une huile marron qui est distillée (70-75° C, 0,04 mbar) ; on récupère 10,7 g (rendement global 81 %) de produit (F) sous forme d'une huile limpide.

#### 4.b. 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane

On ajoute goutte à goutte au moyen d'une canule du *tert*-butyllithium (1,7 M dans le pentane, 100 ml, 170 mmol) à une solution de bromomésitylène (13 ml, 85 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (300 ml) à -78° C et sous argon. Le précipité blanc résultant est agité à -78° C pendant une heure puis du 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (10 g, 44,8 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité 15 minutes à -78° C, une heure à 0° C et une heure à la température ambiante. Après un nouveau refroidissement à -78° C, du N,N-diméthylformamide anhydre (100 mmol) est ajoutée et le mélange réactionnel est laissé se réchauffer jusqu'à la température ambiante puis est agité pendant 16 heures, après quoi une analyse par chromatographie sur couche mince (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 50/50) fait apparaître la consommation complète du produit de départ. La réaction est arrêtée avec du chlorure d'ammonium saturé et le mélange réactionnel extrait avec du diéthyl éther (200 ml, 50 ml, 50 ml). Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 0/100 à 5/95 pour éluer les dérivés méstylyène puis 20/80 à 50/50 pour éluer le produit) pour obtenir l'aldéhyde intermédiaire (7 g). L'aldéhyde est dissous dans le méthanol (100 ml) et traité avec du borohydrure de sodium (5 g, 132 mmol) et le mélange résultant est agité jusqu'à consommation complète de l'aldéhyde intermédiaire (environ 1 heure) avec contrôle analytique par chromatographie sur couche mince. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché, et le solvant est évaporé. La chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 10/90 à 50/50) du résidu donne 7 g (rendement global 62 %) de produit (G) sous forme d'une huile jaune.

#### 4.c. 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl-1,3-dioxolane

On ajoute goutte à goutte une solution de 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (7 g, 30 mmol) et de chlorure de benzyle (5 ml, 45 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (50 ml) à une suspension d'hydrure de sodium (80 % dans l'huile minérale, 1,85 g, 61 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 ml) et



on maintient au reflux le mélange réactionnel pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est ensuite laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, la réaction est arrêtée avec de l'eau (50 ml) et le mélange réactionnel concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du diéther (150 ml) et lavé avec de l'eau et de la saumure, séché et évaporé. Une purification par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 5/95 à 20/80) donne le produit protégé par le benzyle (H), 9 g, (87 %) sous forme d'une huile limpide.

#### 4.d. 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-propane-1-one

On traite du 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl-1,3-dioxolane (9 g, 27 mmol) avec de l'acide trifluoracétique (10 ml) et de l'eau (5 ml) à une température de bain de 120° C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et les traces résiduelles d'acides sont neutralisées par l'addition de bicarbonate de sodium aqueux saturé. L'extraction avec de l'éther suivie d'une chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 10/90) donne 5,5 g (70 %) de produit (I).

#### 15 4.e. $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle

On ajoute goutte à goutte du bromoacétate de *tert*-butyle (13 ml, 80 mmol) à une suspension de zinc (5,3 g, 80 mmol activée par traitement avec HCl 6 N en 10 secondes, puis lavée successivement avec de l'eau jusqu'à pH neutre, de l'acétone et du diéther) dans le tétrahydrofurane anhydre (60 ml) au reflux. Le milieu réactionnel est maintenu au reflux pendant encore 10 minutes après que l'addition soit terminée. Ensuite, on ajoute une solution de 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-propane-1-one (5,8 g, 20 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 ml) et on agite le mélange réactionnel sous reflux pendant une heure supplémentaire. La réaction est arrêtée à 0° C avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (100 ml) et le mélange réactionnel extrait avec du diéther. Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 5/95 à 10/90) pour obtenir l'ester de *tert*-butyle (J) (7 g, 95 %) sous forme d'une huile limpide.

#### 30 4.f. $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle

On hydrogénolyse du  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (1 g, 2,5 mmol) à la pression atmosphérique et à la température ambiante en utilisant 5 % de palladium sur charbon comme catalyseur (50 mg) et de

l'éthanol absolu comme solvant (10 ml). Une fois la réaction terminée (6 heures), le catalyseur est séparé par filtration et le solvant est évaporé, ce qui laisse 0,7 g (90 %) de produit (K) d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique ultérieure.

4.g. **5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxépino[3,4-c]  
pyridine-3(4H)-one**

Du  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (8,8 g, 28 mmol) est traité avec de l'acide trifluoroacétique (30 ml) pendant 3 heures à la température ambiante. Les composants volatils sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 100/0 à 98/2), ce qui  
10 donne une huile limpide qui, après traitement avec du toluène, donne 5,9 g de produit (L) (89 %) sous forme de cristaux blancs, p.f. 97-98° C.

4.h. **5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxépino[3,4-c]pyridine  
3,9(4H,8H)-dione**

On chauffe au reflux pendant 9 heures dans de l'acide chlorhydrique 1 N (20 ml) de la  
15 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxépino [3,4-c] pyridine-3 (4H)-one (0,5 g, 2,1 mmol). Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est encore séché par addition et évaporation du toluène, par deux fois, puis laissé une nuit entière sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore. L'huile résultante est dissoute dans l'acétonitrile anhydre (5 ml) et agitée sous argon pendant 24 heures.  
20 Le précipité est filtré et séché, ce qui donne 0,23 g (49 %) d'un solide blanc (M), p.f. 118-119° C.

4.i. **2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléine-méthanol**

La procédure décrite par Meth-Cohn et ses collaborateurs, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, p. 1520 (1981) ; Meth-Cohn, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, p. 2509 (1981) est  
25 employée. Du 3,4-difluoroacétanilide (38 g, 22 mmol) est ajouté au réactif de Vilsmeier obtenu par addition goutte à goutte d'oxychlorure de phosphoryle (103 ml, 1,1 mol) à du diméthylformamide anhydre (34 ml, 44 mmol), refroidi avec un bain eau / glace et agitée pendant 0,5 heure sous atmosphère d'argon. Le mélange résultant est chauffé à 70° C pendant 16 heures. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange  
30 réactionnel est ajouté à un mélange de glace et d'eau (400 ml) qui est maintenu sous agitation pendant 2 heures, puis filtré et lavé successivement à l'eau, à l'éthanol et à l'éther pour donner 9 g de 2-chloro-6,7-difluoroquinoléine-3-carbaldéhyde sous forme d'un solide jaune, p.f. 222-224° C. Cet intermédiaire est traité avec du borohydrure de sodium (2 g, 52 mmol) dans le méthanol (400 ml) à température ambiante pendant

0,5 heure puis l'excès de réactif est détruit par addition d'acide acétique (2 ml). Le solvant est éliminé sous pression réduite, le résidu est mis en solution dans de l'acétate d'éthyle et lavé successivement au bicarbonate de sodium dilué, à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le solide résultant est recristallisé dans le 1,2-dichloroéthane pour donner 8 g de 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléine-méthanol sous forme d'un solide beige.

**4.j. 5-éthyl-8-(2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléinéméthyl)-  
1,5-dihydro-5-hydroxy-oxépino [3,4-c] pyridine-3,9(4H,8H)-  
dione**

On ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes de l'azodicarboxylate de diéthyle (570 µl, 3,6 mmol) à une solution de 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxépino[3,4-c]pyridine 3,9(4H,8H)-dione (400 mg, 1,79 mmol), du composé obtenu à l'étape précédente 4.i. (770 mg, 2,23 mmol) et de triphénylphosphine (934 mg, 3,58 mmol) dans du N,N-diméthylformamide anhydre (45 ml) et on agite le mélange résultant sous argon à la température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est dissous dans de l'éther (100 ml). La solution résultante est lavée avec de la saumure (4 x 50 ml), séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 99/1 à 98/2), ce qui donne 650 mg (66 %) du produit (O) sous forme d'un solide blanc, p.f. 165-167° C.

**4.k. 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-  
oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-  
dione**

De la 5-éthyl-8-(2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléinéméthyl)-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxépino[3,4-c]pyridine-3,9(4H,8H)-dione (600 mg, 1,1 mmol), du bromure de tétrabutyl-ammonium (352 mg, 1,1 mmol), de l'acétate de sodium (359 mg, 4,4 mmol) et de l'acétate de palladium II (98 mg, 0,43 mmol) sont dissous dans de l'acétonitrile anhydre (40 ml) et chauffés à 90° C sous argon pendant 16 heures. Après refroidissement à la température ambiante, un précipité blanc est séparé de la solution rougeâtre. Ce précipité est filtré et séché sous pression réduite. Le produit brut est mis en suspension dans l'eau, filtré et séché sous pression réduite sur du pentoxyde de phosphore, ce qui donne 250 mg du composé recherché sous forme d'un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,91 (t, 3H) ; 1,87 (m, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,51 (d, 1H) ; 4,45 (s, 4H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,47 (dd, 2H) ; 6,02 (se, 1H) ; 7,33 (s, 1H) ; 7,54 (s, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 8,43 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,43 ; 36,47 ; 42,54 ; 50,52 ; 61,43 ; 64,43 (2C) ; 73,31 ;  
5 99,07 ; 112,27 ; 113,14 ; 122,00 ; 124,24 ; 128,18 ; 129,74 ; 144,59 ; 145,01 ; 145,33 ; 147,63 ; 150,88 ; 155,88 ; 159,23 ; 172,07.

**Préparation 5 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1H-oxépino  
[3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15 (4H,13H)-  
dione**

10 La 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxépino[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (370 mg, 0,79 mmol) est traitée par hydrogène à la pression atmosphérique et à température ambiante en utilisant du palladium à 10 % sur du charbon comme catalyseur (60 mg) et de l'acide trifluoroacétique comme solvant (15 ml). Une fois la réaction terminée (16 heures), du dichlorométhane (50 ml) et du  
15 méthanol (50 ml) sont ajoutés au mélange réactionnel, le catalyseur est filtré et les composants volatils sont évaporés sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir le composé recherché brut contenant des traces d'acide trifluoroacétique. Ces traces sont éliminées par co-distillation avec du 1,4-dioxane. On obtient le produit sous forme d'un solide orange, p.f. 150° C (d), d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique  
20 ultérieure.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,02 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,37 (d, 1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 5,98 (se, 1H) ; 7,26 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 10,32 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,47 ; 36,50 ; 42,61 ; 50,57 ; 61,46 ; 73,35 ; 98,84 ; 109,02 ;  
25 121,83 ; 123,18 ; 129,50 ; 129,85 ; 130,12 ; 130,80 ; 143,39 ; 145,10 ; 149,69 ; 155,97 ; 156,82 ; 159,30 ; 172,11.

**Préparation 6 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-  
1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-  
3,15(4H,13H)-dione**

30 Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 4,00 (s, 3H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,32 (s, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,91 (d, 1H) ; 8,58 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,43 ; 36,48 ; 42,51 ; 50,68 ; 56,60 ; 61,42 ; 73,29 ; 99,25 ; 108,68 ; 113,52 ; 122,23 ; 126,33 ; 129,99 ; 130,30 ; 143,79 ; 144,70 ; 148,42 ; 151,18 ; 153,19 ; 155,81 ; 159,20 ; 172,06.  
IR (KBr) : 1259 ; 1503 ; 1602 ; 1737.

5    **Préparation 7 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

10    RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,55 (s, 3H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H).  
RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,43 ; 20,20 ; 36,47 ; 42,49 ; 50,67 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,87 ; 122,82 ; 126,98 ; 127,99 ; 129,60 ; 130,53 ; 131,08 ; 135,64 ; 136,56 ; 144,39 ;  
15    147,11 ; 153,10 ; 155,85 ; 159,18 ; 172,03.  
IR (KBr) : 1208 ; 1479 ; 1606 ; 1656 ; 1724.

**Préparation 8 : 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-10H,12H-[1,4]dioxino [2,3-g] oxépino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-10,13 (15H)-dione**

20    Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-éthylènedioxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,15 (q, 1H) ; 8,25 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).  
25    RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,41 ; 36,45 ; 42,48 ; 50,68 ; 61,40 ; 73,25 ; 99,92 ; 114,44 ; 115,42 ; 115,58 ; 122,96 ; 125,52 ; 130,56 ; 131,46 ; 144,21 ; 145,25 ; 142,36 ; 153,41 ; 155,85 ; 159,15 ; 172,00.  
IR (KBr) : 1266 ; 1512 ; 1581 ; 1618 ; 1751.

**Préparation 9 : 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*,11*H*-[1,3] dioxolo  
[4,5-*g*] oxépino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]  
quinoléine-9,12[14*H*]-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-méthylènedioxyaniline selon la méthode illustrée  
5 par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide crème ; p.f. >250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ;  
5,20 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 6,30 (s, 2H) ; 7,30 (s, 1H) ;  
7,49 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,43 ; 36,49 ; 42,56 ; 50,58 ; 61,42 ; 73,31 ; 98,87 ; 102,75 ;  
10 103,33 ; 104,92 ; 121,76 ; 125,74 ; 128,59 ; 130,33 ; 145,08 ; 146,69 ; 148,78 ;  
150,19 ; 151,49 ; 155,90 ; 159,24 ; 172,08.

IR (KBr) : 1248 ; 1459 ; 1606 ; 1731.

**Préparation 10 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-  
1*H*-oxépino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-  
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

15

Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée  
par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ;  
4,01 (s, 3H) ; 5,22 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,31 (s,  
20 1H) ; 7,68 (s, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,22 ; 36,27 ; 42,30 ; 50,48 ; 56,69 ; 61,23 ; 73,08 ; 99,16 ;  
107,44 ; 122,16 ; 127,12 ; 128,12 ; 129,25 ; 130,02 ; 130,53 ; 143,29 ; 144,37 ;  
151,12 ; 153,29 ; 155,71 ; 158,98 ; 171,84.

IR (KBr) : 1056 ; 1256 ; 1483 ; 1592 ; 1657 ; 1747.

**Préparation 11 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-  
oxépino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-  
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

25

Ce composé est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les  
étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ;  
3,95 (s, 3H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,38 (s,  
30 1H) ; 7,51 (d, 2H) ; 8,07 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,45 ; 36,48 ; 42,51 ; 50,64 ; 55,92 ; 61,42 ; 73,33 ; 99,01 ; 106,49 ; 122,02 ; 123,19 ; 129,59 ; 130,20 ; 130,43 ; 144,17 ; 144,94 ; 150,40 ; 155,92 ; 158,31 ; 159,26 ; 172,07.

IR (KBr) : 1251 ; 1604 ; 1655 ; 1735.

5 **Préparation 12 : 9,11-dichloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3,5-dichloroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,41 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,08 (s, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,91 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,39 ; 36,45 ; 42,51 ; 51,03 ; 61,39 ; 73,25 ; 100,62 ; 123,55 ; 124,63 ; 127,60 ; 128,08 ; 128,56 ; 132,06 ; 132,19 ; 134,53 ; 143,77 ;

15 148,80 ; 154,88 ; 155,82 ; 159,13 ; 171,98.

IR (KBr) : 1064 ; 1275 ; 1586 ; 1651 ; 1743.

**Préparation 13 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxépino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

20 Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthylaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,49 (s, 3H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 5,21 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,61 (s, 1H).

25 RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,40 ; 15,14 ; 36,45 ; 42,52 ; 50,60 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,71 ; 112,00 ; 122,66 ; 125,38 ; 127,66 ; 129,59 ; 130,28 ; 144,49 ; 147,88 ; 152,88 ; 155,85 ; 159,18 ; 162,25 ; 172,02.

IR (KBr) : 1054 ; 1580 ; 1651 ; 1760.

**Préparation 14 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxépino  
[3',4':6,7] indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-  
dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 4-fluoroaniline selon la méthode illustrée par les  
5 étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ;  
5,29 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,30 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,80 (q,  
1H) ; 7,99 (q, 1H) ; 8,23 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,48 ; 50,66 ; 61,41 ; 73,31 ; 99,68 ; 111,83 ;  
10 122,75 ; 128,93 ; 130,93 ; 131,22 ; 131,93 ; 144,46 ; 145,27 ; 152,60 ; 155,89 ;  
159,21 ; 172,04.

IR (KBr) : 1209 ; 1589 ; 1659 ; 1739.

**Préparation 15 : 10-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxépino  
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-  
dione**

15

Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloroaniline selon la méthode illustrée par les  
étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune. p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ;  
5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,89 (d,  
20 1H) ; 8,19 (d, 1H) ; 8,29 (s, 1H) ; 8,67 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,47 ; 50,70 ; 61,42 ; 73,31 ; 100,00 ; 122,96 ;  
127,31 ; 127,42 ; 128,87 ; 131,11 ; 132,12 ; 144,34 ; 146,53 ; 153,38 ; 155,88 ;  
159,20 ; 172,04.

IR (KBr) : 1069 ; 1483 ; 1606 ; 1741.



**Préparation 16 : 9-chloro-5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloro-3-fluoroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune. p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,40 (d, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,38 ; 36,47 ; 42,58 ; 50,71 ; 61,40 ; 73,26 ; 99,99 ; 113,59 ; 123,09 ; 124,28 ; 127,74 ; 130,64 ; 131,31 ; 144,13 ; 145,08 ; 153,57 ; 154,13 ; 155,84 ; 156,61 ; 159,14 ; 172,00.

IR (KBr) : 1488 ; 1583 ; 1655 ; 1743.

**Préparation 17 : 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

**17.a. 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline**

(Ce produit est obtenu selon Sugawara T; Toyoda T; Adachi M; Sasakura K, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978), p4842-4852). A une solution de 3-fluoro-4-méthoxy-aniline (20 g, 142 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml), sous atmosphère d'argon et à 0° C, est ajouté goutte à goutte du trichlorure de bore (1M dans l'heptane, 156 ml, 156 mmol). La suspension rose ainsi obtenue est maintenue sous agitation 5 min puis sont ajoutés goutte à goutte du propionitrile (33 ml, 420 mmol) suivi de trichlorure d'aluminium (20,8 g, 156 mmol) par petites portions. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 h, refroidi à 0° C, hydrolysé en ajoutant avec précaution de l'acide chlorhydrique 2N (100 ml), puis porté au reflux 45 min. Après refroidissement à 0° C, on obtient un précipité qui est filtré, lavé au dichlorométhane, puis repris dans de l'eau (300 ml). La phase aqueuse est basifiée jusqu'à pH alcalin, extraite au dichlorométhane puis à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporée pour donner un produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hpt: 1/99 à 20/80). On obtient 15,3 g d'un solide jaune.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,20 (t, 3H) ; 2,92 (q, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 6,2 (s, 2H) ; 6,40 (d, 2H) ; 7,32 (d, 2H).

IR (KBr) : 857 ; 1148 ; 1240 ; 1561 ; 1583 ; 1662.

**17.b. 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle**

A une solution de 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline (15,3 g, 77,5 mmol) et de triéthylamine (13,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (110 ml), sous argon et à 0° C, est ajoutée goutte à goutte une solution de chlorure d'éthylmalonyl (12,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (30 ml). On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on canule goutte à goutte et sous argon une solution d'éthylate de sodium (obtenue par 1,8 g, 78 mmol, de sodium dans 80 ml d'éthanol), puis on laisse sous agitation 12 h à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée (100 ml) et on agite deux heures, puis on filtre le précipité qui est lavé à l'eau, à l'éthanol et à l'éther. On obtient 19,4 g d'un solide blanc.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,25 (m, 6H) ; 2,78 (q, 2H) ; 3,92 (s, 3H) ; 4,30 (q, 2H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 11,93 (s, 1H).

IR (KBr) : 786 ; 1083 ; 1410 ; 1521 ; 1644 ; 1725.

**17.c. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle**

On porte au reflux pendant 6 h une suspension de 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (19,4 g, 0,066 mol) dans du chlorure de phosphoryle (243 ml). On distille le chlorure de phosphoryle. On transvase le mélange réactionnel dans de l'eau glacée. On reprend au dichlorométhane pour solubiliser. On lave la phase organique à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On suspend le résidu dans de l'éther et filtre du produit de départ non converti (4 g). On évapore le filtrat et purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hpt: 5/95 à 20/80). On obtient 10,9 g d'un solide blanc.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,30 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 3,08 (q, 2H) ; 4,09 (s, 3H) ; 4,49 (q, 2H) ; 7,64 (d, 2H) ; 7,86 (d, 2H).

IR (KBr) : 865 ; 1016 ; 1082 ; 1190 ; 1224 ; 1253 ; 1272 ; 1508 ; 1571 ; 1732.

**17.d. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléineméthanol**

Une solution de 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (10,8 g, 35 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml) est traitée goutte à goutte à température ambiante sous atmosphère inerte par de l'hydruure de diisobutylaluminium (1M dans du dichlorométhane, 65 ml, 65 mmol), puis chauffée à 40° C pendant 4 h.

On refroidit à 0° C, on ajoute avec précaution une solution aqueuse de sel de Rochelle à 20 % (105 ml) et du dichlorométhane (200 ml) et on maintient sous agitation pendant 1 h. On décante, on lave trois fois à l'eau, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur  
5 colonne (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hpt: 5/95 à 50/50). On obtient 6 g d'un solide blanc.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,28 (t, 3H) ; 3,25 (q, 2H) ; 4,04 (s, 3H) ; 4,77 (d, 2H) ; 5,27 (t, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,73 (d, 2H).

IR (KBr) : 840 ; 864 ; 1023 ; 1232 ; 1267 ; 1317 ; 1444 ; 1511 ; 1569.

10 **17.e. 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

Le 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléineméthanol est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 4.j. de la préparation 4. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 4.k. On obtient un solide jaune,  
15 p.f. > 275° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD) : 1,07 (m, 3H) ; 1,62 (m, 3H) ; 2,27 (m, 2H) ; 3,44 (d, 1H) ; 3,54 (m, 2H) ; 3,91 (d, 1H) ; 4,25 (s, 3H) ; 5,60 (d, 1H) ; 5,74 (s, 2H) ; 5,98 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,16 (m, 1H) ; 8,31 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>COOD) : 9,03 ; 14,20 ; 26,68 ; 38,77 ; 43,98 ; 53,79 ; 58,27 ;  
20 64,73 ; 77,93 ; 106,85 ; 109,24 ; 110,15 ; 128,99 ; 129,20 ; 131,61 ; 137,32 ; 141,23 ; 144,13 ; 154,79 ; 158,32 ; 160,25 ; 160,81 ; 179,30.

IR (KBr) : 1013 ; 1068 ; 1265 ; 1466 ; 1514 ; 1601 ; 1655 ; 1748.

25 **Préparation 18 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-méthyl-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 2-acétylaniline la procédure décrite par les exemples 17.b., 17.c. et 17.d. pour donner du 2-chloro-4-méthyl-3-quinoléineméthanol. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 4.j. de la préparation 4. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 4.k. On obtient un solide jaune,  
30 p.f. > 260° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,80 (d, 1H) ; 3,55 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,42 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,75 (t, 1H) ; 7,88 (t, 1H) ; 8,13 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,23 ; 36,26 ; 42,36 ; 62,00 ; 73,11 ; 78,65 ; 79,13 ; 79,25 ; 99,52 ; 122,36 ; 124,30 ; 127,67 ; 129,54 ; 129,55 ; 129,56 ; 140,11 ; 145,06 ; 148,07 ; 152,00 ; 155,79 ; 159,09 ; 171,89.

IR (KBr) : 1649 ; 1751 ; 3404.

5 **Préparation 19 : 10-benzyloxy-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxépino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique au 3-fluoro-4-méthoxy-acétanilide la procédure exemplifiée dans l'étape 4.i. pour obtenir le 2-chloro-7-fluoro-6-méthoxy-quinoléine-3-carbaldéhyde que l'on traite  
10 par un excès de tribromure de bore dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 24 heures. On obtient du 2-chloro-7-fluoro-6-hydroxy-quinoléine-3-carbaldéhyde, qui est O-benzylé dans le diméthylformamide en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium pour donner du 6-benzyloxy-2-chloro-7-fluoro-quinoléine-3-carbaldéhyde qui est réduit par du borohydrure de sodium dans le méthanol  
15 pour donner le quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 4.j. de la préparation 4. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 4.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,4-7,6 (m, 5H) ; 7,88 (d, 1H) ;  
20 7,95 (d, 1H) ; 8,56 (s, 1H).

**Préparation 20 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1H-oxépino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On traite le composé de la préparation 19 (0,79 mmol) dissous dans de l'acide  
25 trifluoroacétique (15 ml) avec de l'hydrogène en utilisant du palladium à 10 % sur charbon (60 mg). On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,56 (s, 1H).

Les préparations ci-dessus serviront de base pour l'illustration de l'invention par les exemples qui suivent.

**EXEMPLE 1 :**

**5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoéthoxy)-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

**a. 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-(*t*-butyloxycarbonyl-amino)-1-oxoéthoxy)-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione, chlorhydrate**

Un mélange de 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione (200 mg, 0,526 mmol, obtenu selon la préparation 4), de *N*-Boc-glycine (185 mg, 1,051 mmol) et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (20 mg) dans de la pyridine anhydre (10 ml) est traité à 0° C et sous argon par du dicyclohexylcarbodiimide (239 mg, 1,16 mmol), puis agité à température ambiante pendant 48 heures. Les volatiles sont chassés sous vide et le résidu est chromatographié (SiO<sub>2</sub>, 1 % méthanol dans le chloroforme) pour donner l'intermédiaire désiré (40 mg, 14 %), un solide jaune.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,20 (t, 3H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,40-1,70 (m, 2H) ; 3,10 (d, 1H) ; 4,00 (d, 2H) ; 4,30 (d, 1H) ; 5,00 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 5,30-5,90 (dd, 2H) ; 7,20 (s, 1H) ; 7,50-8,10 (m, 2H) ; 8,30 (s, 1H).

**b. 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoéthoxy)-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione, chlorhydrate**

A l'intermédiaire obtenu ci-dessus (40 mg, 0,072 mmol) en solution dans du dichlorométhane (10 ml) et maintenu à 0° C est ajouté goutte à goutte du dioxane saturé en chlorure d'hydrogène (8 ml). La suspension jaune ainsi formée est maintenue sous agitation pendant 2 heures, puis les volatiles sont chassés sous vide. Le résidu, repris dans de l'eau (5 ml), est lavé au dichlorométane (3 x 30 ml). La phase aqueuse est congelée et lyophilisée pour donner le sel attendu, un solide jaune hygroscopique (20 mg, 50 %).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,00 (t, 3H) ; 2,15 (m, 1H) ; 2,30 (m, 1H) ; 3,60 (d, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,15 (s, 2H) ; 5,10 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,70 (d, 2H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 8,50 (s, 1H).

**EXEMPLE 2 :**

**5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxopropoxy)-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique le procédé de l'exemple 1 à la 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxépino[3',4':6,7] indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione en utilisant la *N*-Boc-*b*-alanine au lieu de la *N*-Boc-glycine, puis on clive le Boc protecteur de l'intermédiaire ainsi obtenu par un traitement par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. On évapore les volatiles sous vide, on reprend le résidu dans le dichlorométhane. La solution résultante est lavée au bicarbonate dilué, séchée et évaporée. On obtient un solide jaune.

En appliquant la méthode des exemples 1 et 2 à d'autres composés, on obtient des résultats analogues. On a ainsi accès à toute une classe d'analogues de la camptothécine sous forme "prodrogue".

**EXEMPLE 3 :**

**1,8-diéthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-2H,10H,12H-[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15H)-dione :**

Une suspension de 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (84 mg obtenus selon la préparation 5) dans de l'acide acétique (2,5 ml) est traitée par de la 1,3,5-triéthylhexahydrotriazine (0,5 ml). Le mélange réactionnel est agité à 70° C pendant 30 min, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à l'éther. On obtient un solide, p.f. > 275° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,50 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,77 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,37 (s, 2H) ; 5,00 (s, 2H) ; 5,22 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,34 (s, 1H) ; 7,36 (d, 1H) ; 7,93 (d, 1H) ; 8,53 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,46 ; 13,48 ; 36,46 ; 42,49 ; 45,49 ; 46,44 ; 50,75 ; 61,43 ; 73,33 ; 82,06 ; 99,02 ; 112,90 ; 122,00 ; 122,98 ; 125,42 ; 127,04 ; 129,04 ; 130,20 ; 144,09 ; 144,97 ; 149,87 ; 152,92 ; 155,98 ; 172,07.

IR (KBr) : 1045 ; 1215 ; 1502 ; 1604 ; 1657 ; 1722.

**EXEMPLE 4 :**

**8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-méthyl-2*H*,10*H*,12*H*-  
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-  
10,13(15*H*)-dione :**

- 5 Une suspension de 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxépino  
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (200 mg obtenus selon la  
préparation 5) dans de l'acide acétique (5 ml) est traitée par de la hexahydro-1,3,5-  
triméthyltriazine (110mg). Le mélange réactionnel est agité à 70° C pendant 30 min, puis  
éaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à l'éther. On obtient un  
10 solide, p.f. > 275° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,04 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ;  
4,33 (s, 2H) ; 4,93 (s, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,01 (s, 1H) ; 7,35 (s,  
1H) ; 7,38 (d, 1H) ; 7,94 (d, 1H) ; 8,49 (s, 1H).

- RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,46 ; 36,43 ; 37,85 ; 42,55 ; 48,68 ; 50,79 ; 61,43 ; 73,35 ;  
15 83,82 ; 99,04 ; 112,49 ; 122,04 ; 123,00 ; 125,46 ; 127,14 ; 129,07 ; 130,27 ;  
144,99 ; 149,95 ; 152,46 ; 155,99 ; 172,09

IR (KBr) : 1047 ; 1058 ; 1219 ; 1246 ; 1295 ; 1439 ; 1504 ; 1604 ; 1655 ; 1735.

**EXEMPLE 5 :**

- 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-  
20 [1,3]oxazino[5,6-*f*]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-  
10,13(15*H*)-dione :**

- Une suspension de 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-  
oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (200 mg obtenus  
selon la préparation 5) dans de l'acide acétique (5 ml) est traitée par de la  
25 1,3,5-tribenzylhexahydrotriazine (285 mg). Le mélange réactionnel est agité à 70° C  
pendant 30 min, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à  
l'éther. On obtient un solide, p.f. > 275° C.

- RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ;  
3,96 (s, 2H) ; 4,33 (s, 2H) ; 5,04 (s, 2H) ; 5,17 (s, 2H) ; 5,44 (dd, 2H) ; 6,01 (s,  
30 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,42 (d, 1H) ; 7,97 (d, 1H) ; 8,42 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO) : 8,42 ; 19,96 ; 36,45 ; 42,51 ; 46,36 ; 50,78 ; 55,38 ; 61,39 ;  
73,31 ; 99,00 ; 112,55 ; 122,01 ; 123,08 ; 125,38 ; 127,09 ; 127,47 ; 128,70 ;  
129,14 ; 130,35 ; 128,40 ; 139,19 ; 144,18 ; 149,99 ; 152,84 ; 155,92 ; 159,24 ;  
172,05.

IR (KBr) : 1056 ; 1205 ; 1225 ; 1248 ; 1504 ; 1535 ; 1599 ; 1655 ; 1726.

**EXEMPLE 6 :**

**8-éthyl-8,9-dihydro-4-fluoro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-  
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-  
10,13(15*H*)-dione :**

Une suspension de 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (200 mg, obtenus selon la préparation 20) dans de l'acide acétique (5 ml) est traitée par de la 1,3,5-tribenzylhexahydrotriazine (285 mg). Le mélange réactionnel est agité à 70° C pendant 30 min, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à l'éther. On obtient un solide, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,20' (s, 4H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,40 (s, 7H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H).

IR (KBr) : 1248 ; 1451 ; 15001 ; 1598 ; 1657 ; 1727.

**Etude pharmacologique des produits de l'invention**

**Test sur l'activité de relaxation de l'ADN induite par la topoisomérase 1.**

Toutes les réactions sont effectuées dans un tampon de réaction de 20 µl constitué de 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 50 mM de KCl, 0,5 mM de dithiothreitol, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM d'acide éthylènediamine tétraacétique (EDTA), 30 µg/ml d'albumine de sérum de bovin et 300 ng de pUC19 surenroulé (Pharmacia Biotech, Orsay, France) avec ou sans composés à tester à des concentrations définies. Tous les composés à tester sont dissous initialement dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou dans l'eau pour les composés hydrosolubles, les autres dilutions ayant été faites dans l'eau distillée. La concentration en DMSO finale ne dépasse pas 1 % (v/v). La réaction est initiée par l'addition de topoisomérase 1 d'ADN de thymus de veau purifiée (Life technologies/Gibco-BRL, Paisley, Royaume-Uni) telle que la réaction soit complète en 15 minutes à 37° C. Les réactions sont arrêtées par addition de 3 µl d'un mélange contenant du sulfate de dodécyl sodium à 1 %, 20 mM d'EDTA et 500 µg/ml de protéinase K (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Après une période d'incubation supplémentaire de 30 minutes à 37° C, 2 µl d'un tampon de chargement contenant 10 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, du bleu de bromophénol à 0,3 % et du Ficoll à 16 % sont ajoutés aux échantillons qui sont soumis à une électrophorèse dans des gels d'agarose à 1,2 % à 1 V/cm pendant 20 heures dans un tampon contenant 36 mM de Tris-HCl pH 7,8,



30 mM de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1 mM d'EDTA et 2  $\mu\text{g/ml}$  de chloroquine. Les gels sont colorés avec 2  $\mu\text{g/ml}$  de bromure d'éthidium, photographiés sous lumière UV à 312 nm avec une caméra charge coupled device (ccd) et l'intensité fluorescente est mesurée à l'aide d'un analyseur d'image bioProfil (Vilber Lourmat, Lyon, France) en vue de déterminer le pourcentage d'ADN relaxé.

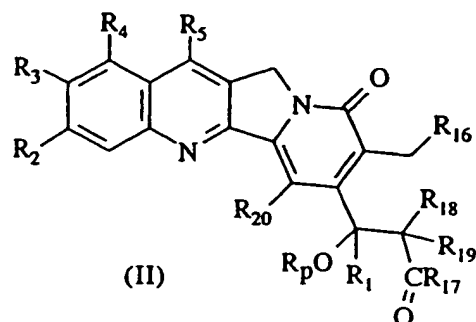
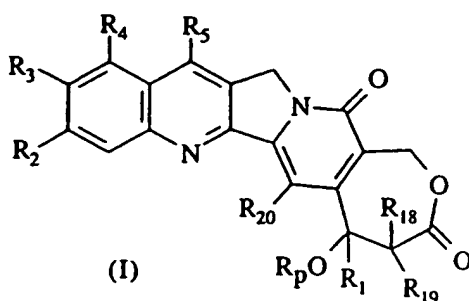
Dans chaque expérimentation, de l'ADN plasmidique surenroulé est incubé seul ou avec la topoisomérase 1. La réaction est complète en l'espace de 15 minutes. Pour chaque composé à tester ou témoin (on appelle témoin le véhicule seul), l'ADN plasmidique surenroulé est incubé en présence de la concentration maximale choisie pour l'expérience du composé à tester ou du témoin sans enzyme ou bien en présence du composé à tester, à des concentrations allant de 1  $\mu\text{M}$  à 200  $\mu\text{M}$  ou du témoin et en présence d'enzymes. Comme il est indiqué dans le Tableau I, les exemples 3 à 6 inhibent l'activité de relaxation favorisée par la topoisomérase 1 d'une manière dépendant de la concentration.

TABLEAU I

	Concentration micromolaire			
	10	50	100	200
<b>Exemples</b>				
<b>Camptothécine</b>	88,7	62,4	52,9	46,9
<b>3</b>	79,7	46,9	33,5	23,2
<b>4</b>	86,2	32,7	35,1	32,1
<b>5</b>	56,2	30,4	28,0	24,2
<b>6</b>	55,6	39,9	38,9	30,0

## REVENDICATIONS

1. Un analogue de la camptothécine pour lequel l'hydroxy lactone de la camptothécine est une  $\beta$ -hydroxy lactone ou le  $\beta$ -hydroxy acide correspondant résultant de l'ouverture de cette lactone, caractérisé en ce que ledit analogue comporte un cycle oxazine éventuellement substitué, greffé en positions 10 et 11 sur le cycle A.
2. Un analogue de la camptothécine caractérisé en ce que l'hydroxy lactone de la camptothécine est remplacée par une  $\beta$ -hydroxy lactone protégée par un groupe facilement clivable ou le  $\beta$ -hydroxy acide correspondant résultant de l'ouverture de cette lactone.
3. Un composé caractérisé en ce que ledit composé est de formule (I) ou de  
10 formule (II),



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

- $R_1$  représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyl inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur ;
- $R_2, R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur,  $(CH_2)_m NR_6 R_7$ ,  $(CH_2)_m OR_6$ ,  $(CH_2)_m SR_6$ ,  $(CH_2)_m CO_2 R_6$ ,  $(CH_2)_m NR_6 C(O) R_8$ ,  $(CH_2)_m C(O) R_8$ ,  $(CH_2)_m OC(O) R_8$ ,  $O(CH_2)_m NR_6 R_7$ ,  $OC(O) NR_6 R_7$ ,  $OC(O)(CH_2)_m CO_2 R_6$ , ou  $(CH_2)_n [N=X]$ ,  $OC(O)[N=X]$ ,  $(CH_2)_m OC(O)[N=X]$  (dans lequel  $[N=X]$ , dans cette invention, représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons avec l'atome

- d'azote N, qui est un membre du groupe hétérocyclique, et X représente les membres restants, nécessaires pour compléter le groupe hétérocyclique, sélectionnés parmi le groupe constitué de O, S, CH<sub>2</sub>, CH, N, NR<sub>9</sub> et COR<sub>10</sub>, aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, substitué une à quatre fois sur le groupe aryle ou l'hétérocycle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur) ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH, CH<sub>2</sub>, O, S, N ou NR<sub>9</sub> ;
- R<sub>5</sub> représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>P(O)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(S)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X], aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire une à quatre fois sur le groupe aryle ou hétéroaryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R<sub>8</sub> représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un

- alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 5 **R<sub>9</sub>** représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 10 **R<sub>10</sub>** représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryle, ou aryle substitué (c'est-à-dire, présentant un à quatre substituants sur le groupe aryle) par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 15 **R<sub>11</sub>** représente un alkyle inférieur, aryle,  $(CH_2)_mOR_{14}$ ,  $(CH_2)_mSR_{14}$ ,  $(CH_2)_2NR_{14}R_{15}$  ou  $(CH_2)_m[N=X]$ ;
- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>** représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur, aryloxy ou amino;
- R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>** représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle;
- R<sub>16</sub>** représente H ou  $OR_{21}$ ;
- 20 **R<sub>17</sub>** représente  $OR_6$  ou  $NR_6R_7$ ;
- R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub>** représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy;
- R<sub>20</sub>** représente H ou halo;
- R<sub>21</sub>** représente H, un alkyle inférieur, CHO ou  $C(O)(CH_2)_mCH_3$ ;
- 25 **R<sub>p</sub>** représente H ou un groupe facilement clivable choisi de préférence parmi les groupes répondant à la formule  $-C(O)-A-NR_{22}R_{23}$ , dans lequel A représente un radical alkylène linéaire ou ramifié et éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxy libre, estérifié ou salifié, halogène, carboxy libre, estérifié ou salifié, amino, mono ou
- 30 dialkylamino, tandis que **R<sub>22</sub>** et **R<sub>23</sub>** représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un
- 35 alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ou bien **R<sub>22</sub>** et **R<sub>23</sub>** forment ensemble un cycle à 5, 6 ou

- 7 chaînons éventuellement substitué, comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, N, S ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6;
- n est 1 ou 2; et
- 5 q représente un nombre entier de 0 à 2; et [N=X] représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe constitué de O, S, CH<sub>2</sub>, CH, N, NR<sub>9</sub> et COR<sub>10</sub>;
- étant entendu que lorsque R<sub>p</sub> est un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble une
- 10 chaîne à 3 ou 4 chaînons;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R<sub>1</sub> représente le groupe éthyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

5. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R<sub>5</sub> représente H, un
- 15 alkyle inférieur ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X] non substitué ou substitué par un alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

6. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment un cycle oxazine éventuellement substitué ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

- 20 7. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R<sub>p</sub> est un groupe facilement clivable ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

8. Un composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R<sub>p</sub> représente le groupe C(O)-(A<sub>1</sub>)-N-R<sub>22</sub>-R<sub>23</sub> dans lequel A<sub>1</sub> représente CH<sub>2m</sub> ou un radical alkylène inférieur
- 25 ramifié et m représente un nombre entier entre 0 et 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

9. Un composé selon la revendication 6, caractérisé en ce ledit composé est choisi parmi les composés répondant aux formules suivantes :

- 1,8-diéthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-2H,10H,12H-
- 30 [1,3]oxazino[5,6-f]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-10,13(15H)-dione

- 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-méthyl-2*H*,10*H*,12*H*-  
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15*H*)-dione
- 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-  
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15*H*)-dione
- 5 - 8-éthyl-8,9-dihydro-4-fluoro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-  
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15*H*)-dione

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

10. Un composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les composés répondant aux formules suivantes :

- 10 - 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoéthoxy)-1*H*-  
oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione ;
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxopropoxy)-1*H*-  
oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

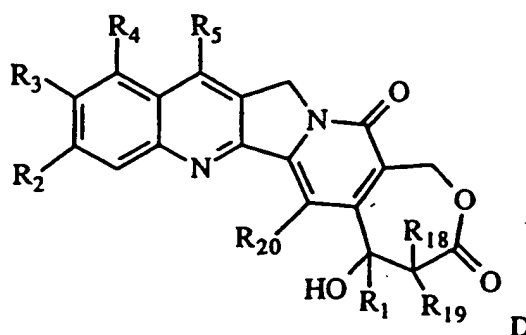
- 15 11. A titre de médicament, un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

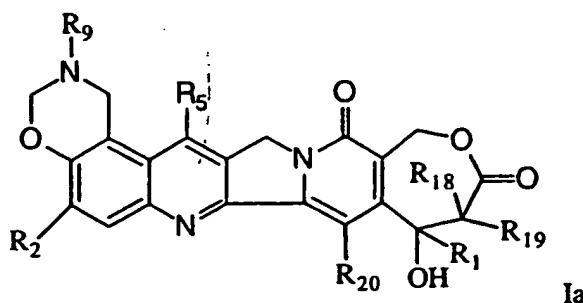
- 20 13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

14. Procédé de préparation de composés de formule Ia correspondant aux produits de formule I dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment un cycle oxazine selon l'une quelconque des revendications 1, 6 ou 9, caractérisé en ce que :

- 25 - l'on traite avec une amine primaire, dans les conditions de Mannich, un composé  $\beta$ -hydroxylactonique de formule générale D



dans laquelle  $R_3$  est un radical hydroxyle,  $R_4$  est H, et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus pour obtenir un composé  $\beta$ -hydroxylactonique de formule générale Ia

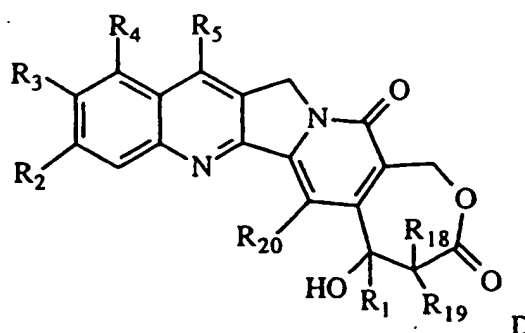


5

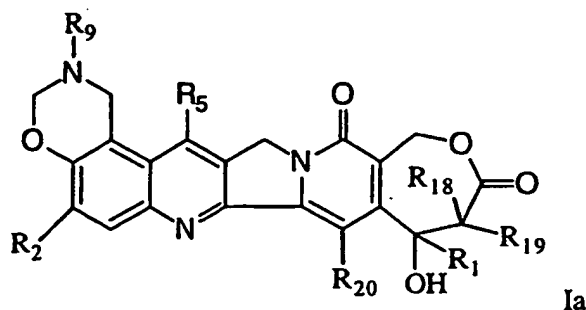
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus.

15. Procédé de préparation de composés de formule Ib correspondant aux produits de formule I dans laquelle  $R_p$  n'est pas un atome d'hydrogène, selon l'une quelconque des revendications 2 à 10, caractérisé en ce que :

10 - l'on acyle le composé de formule générale D



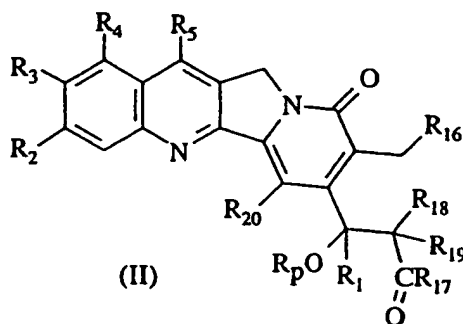
ou Ia



de préférence avec un dérivé du radical C(O)-A-N-R<sub>22</sub>R<sub>23</sub> comme défini dans la revendication 3, pour donner le composé  $\beta$ -hydroxylactonique de formule générale I avec R<sub>p</sub> différent de H.

16. Procédé de préparation de composés de formule II selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que :

- l'on ouvre en milieu basique la lactone de formule générale I pour donner après neutralisation le composé de formule II



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ont la signification indiquée ci-dessus; R<sub>16</sub> représente OR<sub>21</sub> dans lequel R<sub>21</sub> représente H ou un alkyl inférieur; et R<sub>17</sub> représente OR<sub>6</sub> ou NHR<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intr      ional Application No  
PCT/FR 97/02217

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6    C07D498/22    A61K31/47    C07D491/22    C07D471/14 //(C07D498/22, 313:00, 265:00, 221:00, 209:00), (C07D498/22, 265:00, 221:00, 221:00, 209:00), (C07D491/22, 313:00, 221:00, 221:00, 209:00),		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6    C07D    A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 97 00876 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 9 January 1997 cited in the application * document complet *	2-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"d" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 May 1998		25/05/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02217

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 (C07D471/14, 221:00, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 1998

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

### Information on patent family members

PCT/FR 97/02217

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No  
PCT/FR 97/02217

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 C07D498/22 A61K31/47 C07D491/22 C07D471/14 //(C07D498/22, 313:00, 265:00, 221:00, 209:00), (C07D498/22, 265:00, 221:00, 221:00, 209:00), (C07D491/22, 313:00, 221:00, 221:00, 209:00),		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 97 00876 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 9 janvier 1997 cité dans la demande * document complet *	2-16
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">12 mai 1998</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">25/05/1998</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Van Bijlen, H</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

### Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der 1. Internationale No

PCT/FR 97/02217

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0 9700876 A	09-01-97	AU 6460896 A	22-01-97
		EP 0835258 A	15-04-98
		NO 975988 A	19-02-98